

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ТРОМБОЦИТОВ РЕАКТИВНЫМИ ОКСИДАНТАМИ ХЛОРАМИНОВОЙ ПРИРОДЫ

Мурина М.А.¹, Рошупкин Д.И.^{2,1}, Буравлева К.В.¹, Сергиенко В.И.¹

¹ ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства» Москва, Россия;

² ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И.Пирогова" Минздрава, Москва, Россия

В живых организмах имеются системы регуляции с участием реактивных оксидантов (пероксида водорода, оксида азота, аминокислотных хлораминов, пероксинитрита) [1,2,3].

В данной работе установлены особенности изменения функций клеток крови и компонентов свертывающей системы при их ковалентной модификации реактивными умеренными оксидантами. Эту группу оксидантов составили N-хлортаурин, его структурные N-ацильные и N-алкильные аналоги, гипохлорит натрия. Один из главных результатов работы заключался в выяснении клеточной избирательности действия структурных аналогов хлорамина таурина на кровь. Клеточной мишенью для N-алкильных и N-ацильных структурных аналогов хлорамина таурина являются тромбоциты. Их функции, включая агрегацию, сильно угнетаются при умеренных концентрациях оксидантов. В крови это действие избирательно, т.е. свойства эритроцитов и лейкоцитов не изменяются, когда имеет место сильное ингибирование тромбоцитов.

Изучены физико-химические характеристики и биологические свойства, определяющие антитромботическую активность, структурных аналогов N-хлортаурина [4]. Некоторые характеристики, в частности, парциальные заряды Маллика для хлораминовой части и смежных атомов, рассчитаны непараметрическим квантовомеханическим методом B3LYP. Определены константы скоростей реакций с серосодержащими соединениями N-ацильных и N-алкильных аналогов N-хлортаурина. Получена количественная корреляция реакционной способности исследуемых хлораминов с их молекулярными расчетными характеристиками. Два варианта структурных аналогов хлорамина таурина обладают химической избирательностью взаимодействия с определенными серосодержащими группами. N-Ацильные производные хлорамина таурина характеризуются повышенной реакционной способностью по отношению к сульфгидрильной группе цистеина. Установлено, что антикоагулянтный и антиагрегантный эффекты структурных аналогов хлорамина таурина зависят от структуры заместителя. Алкильный аналог N-изопропил-N-хлортаурин вызывает многократное увеличение периода коагуляции плазмы, активи-

руемой контактным способом или тромбином [5]. Наибольшая антиагрегантная активность в суспензии изолированных тромбоцитов характерна для N-ацильных аналогов хлорамина таурина. Можно полагать, что это различие в свойствах N-ацильных и N-алкильных аналогов N-хлортаурина определяется их хемоселективными реакционными особенностями. Выраженное ингибирующее действие N-ацильных аналогов на агрегацию изолированных тромбоцитов, скорее всего, обусловлено модификацией сульфгидрильных групп в белках плазматической мембраны.

С использованием компьютерного квантовомеханического расчета выявлена совокупность молекулярных характеристик, пригодных для оценки устойчивости хлораминов таурина: парциальные атомные заряды Малликена для хлора, азота, атома углерода (CN), связанного с азотом, длина связи N-CN. На основе компьютерного предсказания, синтезирован новый устойчивый структурный аналог хлорамина таурина N-(2-хлорацетил)-N-хлортаурин, экспериментально определен срок сохранения хлораминовой группы. Показано, что этот устойчивый хлорамин обладает высокой антиагрегантной активностью.

Литература:

1. Nassem K. M., Roberts W. Nitric oxide at a glance // Platelets. – 2010. – Vol. 22, No.2. – P.1–6.
2. Stacey M. M., Vissers M. C., Winterbourn C. C. Oxidation of 2-Cys peroxiredoxins in human endothelial cells by hydrogen peroxide, hypochlorous acid, and chloramines // Antioxid. Redox Signal. – 2012. – Vol.17, No.3. – P. 411–421.
3. Essex D.W. Redox control of platelet function. // Antioxid. Redox Signal. – 2009. – Vol.11, No. 5. – P.1191–225.
4. Рошупкин Д.И., Кондрашова К.В., Мурина М.А. Молекулярные характеристики структурных аналогов хлорамина таурина и предсказание их реакционных свойств //Биофизика – 2014.– Т. 59, № 6. С. 1045–1050.
5. Мурина М.А., Рошупкин Д.И., Кондрашова К.В., Сергиенко В.И. Угнетение коагуляции плазмы крови и агрегации тромбоцитов структурными аналогами хлорамина таурина //Бюлл. exper. биол. мед.– 2014. – Т. 157, № 2.– С.169–179.